Aus dem Pathologischen Institut der Universität
des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Professor Dr. med. G. DHOM

Morphologischer Beitrag zur Differentialdiagnose des Morbus haemolyticus neonatorum

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Wolfgang WAGNER
geb. am 10.3.1923 in Eschbach

Dekan: Professor Dr. med. H. WITTER
Referent: Professor Dr. med. G. DHOM

1968

Aus dem Pathologischen Institut der Universität
des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Professor Dr. med. G. DHOM

Morphologischer Beitrag zur Differentialdiagnose des Morbus haemolyticus neonatorum

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Wolfgang WAGNER
geb. am 10.3.1923 in Eschbach

Dekan: Professor Dr. med. H. WITTER
Referent: Professor Dr. med. G. DHOM

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung fand
am 24. Oktober 1968 statt

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite:
EINLEITUNG	3
FALLBERICHTE	5
DISKUSSION	33
ZUSAMMENFASSUNG	4o
BILDMATERIAL	41
LITERATURVERZEICHNIS	46
LEBENSLAUF	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552721_0066

EINLEITUNG

Das morphologische Bild der Hepato-Splenomegalie beim Neugeborenen ist vieldeutig, ebenso ein zugrunde liegendes Syndrom mit Ikterus.

In jedem einzelnen Fall muß die Ätiologie für sich abgeklärt werden, was oft erhebliche Schwierigkeiten bereitet. Der Pathologe ist dabei in besonderem Maß auf die klinischen Befunde angewiesen, und trotzdem ist die Abklärung manchmal nur lückenhaft möglich.

Eine Reihe von einschlägigen Beobachtungen wurden im Laufe der letzten Jahre am Pathologischen Institut der Universität Würzburg gemacht, an denen die Problematik der Differentialdiagnose demonstriert werden soll.

Das hämolytische Syndrom kann viele Ursachen haben. An der Spitze steht der Morbus haemolyticus neonatorum auf Grund einer Rhesus- oder Blutgruppenunverträglichkeit. Die Häufigkeit des rhesusbedingten M.h.n. wird von KUBLI u. SPIELMANN (1967) mit ca. o,5 %, die der ABO-Erythroblastosen mit o,5 bis 1 % angegeben. Weitere Ursachen für hämolytische Prozesse beim Neugeborenen sind septische Allgemeininfektionen, intrauterin erworbene Erkrankungen wie Lues, Zytomegalie, Toxoplasmose oder auch die sogenannte angeborene Leukose, wie sie in unserem Fall vorlag.

Familiärer hämolytischer Ikterus (hereditäre Sphärozytose) und erworbene hämolytische Anämien in-

folge Autoantikörperbildung vermögen ebenfalls das Bild des M.h.n. zu kopieren. Letztere sind nach BETKE (1961) jedoch sehr selten.

Auf die Ätiologie, Pathogenese und Klinik des Morbus haemolyticus neonatorum soll hier nicht eingegangen werden, vielmehr sollen im Rahmen dieser Arbeit einige Fälle besprochen werden, die zunächst als Erythroblastosen imponieren können, Inkompatibilitäten aber durch serologische Untersuchungen ausgeschlossen werden konnten.

FALL 1

(S.A., Alter 3 Wochen)

Familienanamnese: Eltern gesund. Ein Kind aus erster Ehe der Mutter gesund. Eine Frühgeburt sei mit 2 Tagen gestorben. Das dritte Kind verstarb an unbekannter Ursache im Alter von 3 Monaten. Viertes Kind gesund. Fünftes Kind (Patient) weibl., Frühgeburt, Geburtsgewicht 2250 g. Später kamen keine Kinder mehr zur Welt.

Verlauf: Das Neugeborene wird als Frühgeburt mit Leber- und Milztumor der Universitätskinderklinik Würzburg unter der Diagnose: "Frühgeburt, Ikterus gravis, Hepato-Splenomegalie" in schlechtem Allgemeinzustand sofort nach der Geburt überwiesen. Auffallend waren der kleine Kopf und der derbe, große Leber-Milztumor. Die vorderen Augenmedien erschienen getrübt (eine Untersuchung war vorgesehen). Am zweiten Lebenstag stellte sich ein Ikterus ein.
Das rote Blutbild war unauffällig.
Das weiße Blutbild zeigte eine starke Linksverschiebung (4 Jugendliche, 15 Stabkernige, 41 Myelozyten bei einer Leukozytenzahl von 8000).
Serologische Befunde: Wa.R. bei Mutter und Kind negativ. Coombstest negativ.
Zunächst bessert sich der Allgemeinzustand des Neugeborenen unter O_2-Zufuhr und Gaben von Penicillin sowie Kreislaufmitteln. Der Ikterus klingt nach zwei Wochen ab, das Neugeborene behält jedoch eine gelblich-graue Hautfarbe. Schließlich führt eine schnelle Verschlechterung des Allgemeinbefindens nach drei Wochen zum Exitus.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 268/55:

Äußere Besichtigung:
In der Entwicklung zurückgebliebener drei Wochen alter Säugling. Die Haut ist leicht gelblich verfärbt. Die Hornhäute zeigen starke Trübung.

Innere Besichtigung:

Milz: Gew. 29 g, von blauroter Farbe und fester Konsistenz. Auf dem Schnitt ist deutliche Netzzeichnung erkennbar.

Leber: Auffällig groß mit einem Gewicht von 157 g. Die Oberfläche ist glatt und glänzend. Sowohl die Oberfläche als auch der Schnitt erscheinen stark ikterisch.

Lunge: Die Bronchien sind etwas mit schleimigem Sekret angefüllt. Das Lungenparenchym erscheint in den beiden Oberlappen und im rechten Mittellappen mittel- bis dunkelrot, in den übrigen Partien vorwiegend mittelrot. Die Konsistenz in den erstgenannten Gebieten ist auch eine festere. Aus diesen Regionen entnommene kleinste Lungenpartikel gehen bei der Schwimmprobe unter.

Niere: Deutliche ikterische Verfärbung von Oberfläche und Parenchym.

Schädel und Gehirn: Sowohl der Hirn- als auch der Gesichtsschädel erscheinen ausgesprochen klein. Die kleine Fontanelle ist daumenkuppenbreit offen. Nach Abziehen der Kopfschwarte sieht man rund um die kleine Fontanelle eine blauviolette Verfärbung. Die Dura ist unauffällig.

Nach Eröffnung derselben fließt eine relativ große Menge klarer Flüssigkeit ab. Die weichen Hirnhäute erscheinen ziemlich stark flüssigkeitsdurchtränkt. Auf Frontalscheiben durch das Großhirn erweist sich das Ventrikelsystem deutlich erweitert, sowohl im Bereich der Seitenventrikel als auch des 3. und 4. Ventrikels. Der Aquaeduct ist durchgängig. Rings um die Vorderhörner erscheint das Hirngewebe brüchig und erweicht. Sonst sind makroskopisch keine Herdbildungen, insbesondere keine Blutungsherde, erkennbar. Das Kleinhirn ist unauffällig. Das Gewicht des formolfixierten Gehirnes beträgt 146 g, was dem Hirngewicht einer Frühgeburt von 7 Monaten entspricht.

Histologische Befunde:

Hirn: Die aus zahlreichen Stellen entnommenen Hirnschnitte zeigen ein im Prinzip übereinstimmendes Bild. Die Leptomeningen sind durchweg verdickt und zellreich. Bei den zelligen Elementen handelt es sich wohl überwiegend um Arachnothelien, die vielfach grotesk vergrößert erscheinen und einen gemästeten Zelleib aufweisen. Auch lymphozytäre Elemente sowie gelegentliche Plasmazellen sind nachweisbar. Überall ist eine deutliche Faservermehrung erkennbar. Mehrfach sind die weichen Hirnhäute mit der darunter gelegenen Hirnsubstanz verwachsen, ferner erkennt man auch ein Auswachsen von Gliaelementen in die weichen Hirnhäute

hinein. In der Hirnsubstanz beobachtet man, überwiegend im Marklager, ausgedehnte Herde von Nekrosen und Verkalkungen in allen Abschnitten des Großhirnes wie auch bandförmig in der Umgebung der erweiterten Seitenventrikel. Die Verkalkungen sind teils feinschollig, teils auch diffus, an manchen Stellen auch gestrüppartig verzweigt, so daß man hier den Eindruck hat, daß Gliafasern verkalkt sind. Die Gefäßwände zeigen gleichfalls stellenweise Verkalkung. In den Erweichungsherden findet man große Lager von Schaumzellen. Innerhalb eines solchen Herdes kann man öfter große Zellen sehen, deren Kern an den Rand gedrückt und deren Zelleib mit feinsten dunkelblau tingierten Körnchen angefüllt ist. Das Bild entspricht hier weitgehendst den Beschreibungen von Terminalkolonien. Entzündliche Proliferationen treten im Bereich der Erweichungen und Verkalkungen zwar weitgehend zurück, sind aber doch als perivasale Rundzellinfiltrate öfter nachzuweisen. Das Ependym ist vielfach unterbrochen, eine faserige Gliawucherung durchbricht dabei die Epithelschranke, dem Bild der Ependymitis granularis entsprechend.

Leber: Im Bereich der Läppchenkapillaren kräftige Proliferation des Mesenchyms, wobei die Sternzellen stark vermehrt und vielfach vergrößert sind. Öfter sind sie mit Gallepigment beladen. Man sieht Erythroblasten, gelegentlich auch rundkernige Elemente vom Typ eosinophiler Myelo-

cyten. Vielfach liegen die Zellen in kleinen Häufchen zusammen und entsprechen Blutbildungsherden. Die Kapillaren sind vielfach von den Leberepithelien abgehoben. Die Epithelien selbst sind häufig mit Gallepigment beladen, ebenso findet sich Hämosiderin. Die Glykogenfärbung zeigt einen geringen, fleckförmig aber deutlichen, Glykogengehalt der Epithelien. Die Fettfärbung ist weitgehend negativ. Die Periportalfelder sind zellig infiltriert, jedoch nicht verbreitert. Die Zellinfiltrate bestehen aus den gleichen Elementen, wie sie im Parenchym gefunden wurden. Toxoplasmosekolonien konnten nicht nachgewiesen werden. Die kleinen Gallengänge sind unauffällig.

Milz: Bei schwacher Vergrößerung fällt das verbreiterte und stellenweise engmaschige Netzwerk der Trabekel auf. MALPIGHIsche Körperchen fehlen dagegen so gut wie völlig. Es ist dafür ein zellreiches Gewebe ausgebreitet, das wechselnd weite, mit Blut gefüllte Sinus enthält. Reticulocytäre Zellen erscheinen stark vermehrt. Diese zeigen große Kerne mit geringem Chromatingehalt und deutlich wechselnder Kernform. Nur vereinzelte Mitosen. Dazwischen gelegentlich Plasmazellen und eosinophil granulierte Elemente mit runden Kernen. Einlagerung von Eisenpigment in den Retikulumzellen.

Lunge: Auffallend sind breite, zellreiche Alveolarinterstitien. Die Kapillaren sind meist stark

gefüllt. Deutliche zellige Wucherung, bestehend aus histiocytären bzw. reticulocytären Elementen. Nur vereinzelte Plasmazellen. In den Alveolarlumina werden Riesenzellen angetroffen. Ein stark hämorrhagisches Ödem ist erkennbar. Die Bronchiolen sind vielfach kollabiert. Gefäße unauffällig.

Nieren: Die Glomerula sind klein und zellreich, dem Entwicklungsstand des Kindes entsprechend. Das Interstitium zeigt keine Infiltrate.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Schon ältere Leptomeningitis und herdförmige Encephalitis mit ausgedehnten Nekrosen und Verkalkungen in allen Abschnitten des Marklagers des Großhirnes. Offenbar Toxoplasmose mit Nachweis sogenannter Terminalkolonien im Bereich der Hirnherde. Starker Mikrocephalus und Hydrocephalus internus et externus. Beteiligung von Leber, Milz und Lunge: starke mesenchymale Proliferation in der Leber mit Ikterus und Hämosiderose. Vollständige Atrophie der weißen Pulpa der Milz mit Wucherung des trabekulären Bindegewebes und der roten Pulpa, gleichfalls mit Hämosiderose. Zellige Proliferation in den Alveolarinterstitien der Lunge (keine plasmazelluläre Pneumonie). Hämorrhagisches Lungenödem. Offener Ductus Botalli und offenes Foramen ovale.

Todesursache:

Offenbar Toxoplasmose mit Mikrocephalus und Hydrocephalus mit nekrotisierender und verkalkender herdför-

miger Encephalitits. Leptomeningitis und mit visceraler Ausbreitung in Leber, Milz und Lungen.

Epikrise

Zur Sektion kam ein 3 Wochen alter, in der Entwicklung zurückgebliebener weiblicher Säugling. Auffallend war der kleine Kopf und der derbe Leber-Milztumor. Die Haut war gelblich verfärbt. Ein Ikterus hatte sich am zweiten Lebenstag eingestellt. Der direkte Coombstest war negativ.

Bei der Sektion wog die Leber 157 g und die Milz 29 g. Das Ventrikelsystem erwies sich als deutlich erweitert. Bei der Eröffnung der Dura floß eine relativ große Menge klarer Flüssigkeit ab. Es bestand also ein starker Mikrocephalus sowie ein Hydrocephalus internus et externus. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich in allen Abschnitten des Marklagers des Großhirnes Nekrosen und Verkalkungen. Im Bereich dieser Hirnherde wurden sogenannte Terminalkolonien nachgewiesen, wie sie für die Toxoplasmose typisch sind.

Bei der Untersuchung der anderen Organe wurde festgestellt, daß eine viscerale Ausbreitung in Leber, Milz und Lunge vorlag. In der Leber fand sich starke mesenchymale Proliferation mit Ikterus und Hämosiderose. Die Milz wies eine vollständige Atrophie der weißen Pulpa auf mit Wucherung des trabekulären Bindegewebes und der roten Pulpa. In den Alveolarinterstitien sah man eine zellige Proliferation, bestehend aus histiocytären bzw. reticulocytären Elementen.

Viscerale Komplikationen wurden nach ESSBACH (1963) nur in wenigen Fällen beobachtet, so etwa selten eine interstitielle Hepatitis mit Ikterus oder interstitiell-pneumonische Prozesse.

Nach THALHAMMER (1967) ist die kongenitale Toxoplasmose prinzipiell eine generalisierte Affektion.
In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Infektion in utero lassen sich drei Erscheinungsformen der angeborenen Toxoplasmose abgrenzen:

1. Stadium der Generalisation
2. Stadium der floriden Encephalitis
3. Stadium des postencephalitischen Schadens.

Die Häufigkeitsrelation ist etwa 1 : 1o : 1oo.

Unsere Beobachtung entspricht dem seltenen 1. Stadium der Generalisation. Dabei handelt es sich oft um Frühgeborene. Von den kasuistisch bis 1962 erfaßten 173 Fällen von parasitologisch nachgewiesener konnataler Toxoplasmose der Weltliteratur waren 59,5 % Frühgeborene (PAUL 1962).
Hepato-Splenomegalie und zunehmender Ikterus sind meist vorhanden. Mikrocephalie und Hydrocephalus werden öfter beobachtet.
In unserem Fall wurde die Diagnose erst durch den Pathologen durch den Nachweis der Terminalkolonien im Gehirn gestellt.

FALL 2

(H.S., Alter 37 Stunden)

Familienanamnese: Das Neugeborene ist das zehnte Kind gesunder Eltern. 7 Kinder leben und sind gesund. Ein Junge starb mit 13 Wochen an "Magenverengerung", ein Mädchen mit 2 1/2 Jahren an Verbrennungen.

Verlauf: Das zwei Wochen zu früh geborene Mädchen (Geburtsgewicht 2250 g) kommt zwanzig Stunden nach Heimentbindung im B.R.K. Säuglings- u. Kinderkrankenhaus Würzburg zur Aufnahme. Das Kind sei sofort nach der Geburt fahlblaß gewesen und habe an Kopf und Hals auffällige Blutpunkte aufgewiesen. Das Fruchtwasser wird als schwefelgelb und übelriechend beschrieben. Wenige Stunden nach der Geburt sei das Kind gelb geworden. Die Einweisungsdiagnose lautete: "Hepato-Splenomegalie mit Ikterus und petechialen Blutungen".
Bei der Klinikaufnahme bestand ein ausgeprägter Ikterus der Haut und der Skleren. Am ganzen Körper waren ausgedehnte kleine Petechien vorhanden, die sich im Verlauf von einigen Stunden noch vermehrten und blaurot wurden. An den unteren Extremitäten fanden sich Ödeme. Die Kopfschwarte war teigig geschwollen. Mäßige Spannung des Abdomens, wobei die Leber 3 QF und die Milz 2 QF unterhalb des Rippenbogens hart und derb zu tasten waren. Im Blutbild fand sich eine Anämie von 118 % Hb. bei 4,6 Mill. Erythrozyten. Das

weiße Blutbild war unauffällig.
Coombstest negativ.
Behandlung mit Decortin, Terramycin, Bluttransfusionen und Periston, ferner laufende Gaben von Sauerstoff und Analeptica. Nach vorübergehender Erholung kam das Kind unter zunehmender Dyspnoe und Versagen von Herz und Kreislauf 17 Stunden nach der Klinikaufnahme im Alter von 37 Stunden ad exitum.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 570/59:

Äußere Besichtigung:
Es sind alle Zeichen der Unreife vorhanden. Die Haut und die Skleren sind deutlich ikterisch verfärbt. Es finden sich zahlreiche petechiale Blutungen am ganzen Körper.

Innere Besichtigung:
Milz: Stark vergrößert, Gewicht 35 g. Oberfläche dunkelrot, Schnittfläche schwarzrot, strukturlos, keine Pulpa abstreifbar.
Leber: Ebenfalls stark vergrößert, Gewicht 143 g. Konsistenz verfestigt. Die Farbe der Oberfläche wie auch der Schnittfläche ist braun-grün.
Lunge: Subpleural finden sich auf beiden Lungen linsengroße Blutungen.
Schädel: Vereinzelte Tentoriumblutungen sind nachweisbar.

Histologische Befunde:

Leber: Die Läppchenstruktur ist wie bei der Feuersteinleber durch diffuse, intralobuläre Bindegewebswucherung gestört. Es finden sich reichlich Blutbildungsherde und sogenannte Gallengangswucherungen. In den Gangepithelien können typische cytomegale Kerneinschlüsse nachgewiesen werden. Die Leberepithelien zeigen keine Cytomegalie. Das Zytoplasma ist vielfach mit Galletröpfchen angefüllt. Viele der gallig durchtränkten Leberepithelien sind kernlos und offenbar nekrotisch. Die Kupffer'schen Sternzellen sind mit Eisenpigment vollgefüllt.

Milz: Starke Erweiterung der Sinusoide mit reichlichen unreifen Blutzellen, die oft in Nestern zusammenliegen. Keine Follikelstrukturen. Keine cytomegalen Kerneinschlüsse.

Lunge: Deutliche Blutungen in den Interstitien. Es können keine sicheren cytomegalen Einschlüsse nachgewiesen werden.

Nieren: Cytomegale Kerneinschlüsse in den dünnen Teilen der Henle'schen Schleifen sowie in den Schaltstücken. Cytomegale Zellen sind häufig in die Lichtung hinein abgestoßen. Im Interstitium finden sich locker verstreut Blutbildungsherde.

Pankreas: Cytomegale Herde im Inselapparat und im exkretorischen Parenchym.

Hirn: Keinerlei pathologische Befunde.

Knochenmark: Zellreiches Mark unverdächtiger Zusammensetzung. Unregelmäßige Verknöcherung der Bälkchen mit reichlich zentraler Knorpelgrundsubstanz. Keine cytomegalen Einschlüsse.

Schilddrüse: Desquamation des Follikelepithels. Herdförmige cytomegale Kerneinschlüsse in den Epithelien.

Oesophagus: Vielschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel von regelhaftem Bau ohne cytomegale Einschlüsse. Lockere zellige Durchsetzung der Submucosa, sonst regelhafte Verhältnisse.

Dickdarm: Regelhafte Schleimhaut. Keine cytomegalen Kerneinschlüsse. Übrige Wandverhältnisse gleichfalls regelhaft.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Generalisierte Cytomegalie mit cytomegalen Kerneinschlüssen in den in- und exkretorischen Pankreasanteilen, in der Schilddrüse, in der Niere mit vorzugsweisem Befall der dünnen Anteile der Henle'schen Schleifen sowie der Schaltstücke. Cytomegalie der kleinen intrahepatischen Gallengänge mit schwerer Hepatitis (umfangreiche Parenchymdestruktion und zellig-faserige Reparation).

Hepato-Splenomegalie: Leber 143 g, Milz 35 g.

Schwerer allgemeiner Ikterus, jedoch kein Kernikterus.

Hämorrhagische Diathese: Petechiale Blutungen der Haut und der Mundschleimhaut, kleine subpleurale Blutungen sowie deutliche Blutungen im Interstitium der Lunge.

Todesursache:

Toxisches Herz- und Kreislaufversagen bei generalisierter Cytomegalie.

Epikrise

Das zur Sektion kommende 37 Stunden alte Frühgeborene, das alle Zeichen der Unreife aufwies, hat wenige Stunden nach der Geburt einen ausgeprägten Ikterus der Haut und der Skleren aufgewiesen. Der ganze Körper war bedeckt mit Petechien. Schon bei der Geburt war eine tastbar vergrößerte Leber und Milz aufgefallen. Im Blutbild fand sich eine Anämie von 118 % Hb.

Zunächst bot sich also auch hier das Bild eines Morbus haemolyticus neonatorum. Serologisch wurde dieser ausgeschlossen. Nach SEIFERT u. OEHME (1957) ist die Diagnose Cytomegalie des Neugeborenen sehr wahrscheinlich, wenn sich das klinische Bild der Erythroblastose darbietet, diese aber serologisch nicht nachweisbar ist.

Bei der Sektion fanden sich dann die typischen cytomegalen Zellen in Leber, Niere, Pankreas, Schilddrüse und Hypophyse.

Aus einer Aufstellung von THALHAMMER (1967) über die Symptomkombination bei 121 verwertbaren Fällen angeborener Cytomegalie der Literatur und eigener Beobachtung geht hervor, daß bislang 7o visceral generalisierte Fälle beschrieben sind ohne Mitbeteiligung des Gehirns.

Die Krankheit wird hervorgerufen durch das menschliche Speicheldrüsenvirus. MINDER hat 1953 das Virus elektronenmikroskopisch sowohl in der optisch-hellen Kernzone als auch im Zytoplasma darstellen können. SMITH (1956), WELLER u. Mitarb. (1957) gelang die Isolierung des Virus, seine Züchtung auf Fibroblastenkulturen und der Nachweis spezifischer Antikörper im Blutserum Erkrankter.

Für die Diagnose der angeborenen Cytomegalie fordert THALHAMMER (1967), daß die charakteristischen Zellen oder das in ihnen enthaltene Virus außerhalb der Kopfspeicheldrüsen und ihrer Sekrete gefunden werden, d.h., daß die Generalisation des Virus im Organismus nachgewiesen wird, da auch bei postnatalen Infektionen cytomegal veränderte Zellen in Speicheldrüsen und auch Antikörper im Serum gefunden werden.

Bei der angeborenen Cytomegalie erfolgt die Infektion diaplacentar. Sie ist daher prinzipiell eine generalisierte Affektion. Der Erreger kann in allen Organen gefunden werden, da Gewebstropismus fehlt. Das klinische Bild bei der Geburt ist abhängig von der Dauer des fetalen Prozesses und - im Gegensatz zur angeborenen Toxoplasmose - weniger deutlich, was daran liegen mag, daß der Prozeß schleichender und chronischer abläuft (THALHAMMER 1967).

THALHAMMER u. ZWEYMÜLLER (1961) sowie RATH (1965) haben je einen Fall beschrieben, bei dem bei der Geburt nur noch das inaktive Schadensbild vorlag, nachdem die Cytomegalie zur Gänze in utero abgelaufen war.

Die große Mehrheit der bisher beobachteten und verwertbaren 121 Fälle der Literatur und eigener Beobachtung (THALHAMMER 1967) bietet ein recht charakteristisches Bild:

1. Bald nach der Geburt auftretender progredienter Ikterus.
2. Thrombopenische Purpura.
3. Hepato-Splenomegalie.
4. Hämolytische Anämie.

Bei längerem Verlauf der intrauterinen Infektion können Ödeme bis zum Hydrops und Ascites auftreten. Mikrocephalie, Mikrogyrie und Hydrocephalus internus werden ebenfalls angetroffen.

Nach THALHAMMER (1967) kann man pathologisch-anatomisch zwei direkt virusbedingte Komponenten erkennen: 1. Die entzündlichen Veränderungen und 2. die entzündungsarme oberflächliche Epitheldestruktion mit Bildung der charakteristischen Cytomegaliezellen.

Die entzündlichen Veränderungen können in allen Organen als herdförmige, vorwiegend interstitielle Zellinfiltrate mit Nekroseneigung und nachfolgender fibröser Umwandlung oder Verkalkung auftreten. In der Leber geht die Entzündung dann in eine Zirrhose mit Gallenstauung und Gallengangswucherungen über. In der Lunge bietet sich das Bild einer interstitiellen Pneumonie. Im Gehirn kommt es zur Meningoencephalitis mit eventueller Verkalkung.

Die Epitheldestruktionen mit Bildung der Cytomegaliezellen betrifft vorwiegend das Gangsystem exkretorischer Drüsen. Demnach findet man sie in den Aus-

führungsgängen von Pankreas, Speicheldrüsen, in den kleinen Gallengängen sowie in den Nierentubuli. Aber auch endokrine Parenchyme (Inselapparat des Pankreas, Nebenniere, Schilddrüse und Hypophyse) sind betroffen.

FALL 3

(C.K., 1 Tag alt)

Familienanamnese: Eltern gesund. Nach Angaben des Hausarztes habe die Mutter im Jahre 1957 eine Frühgeburt (1ooo g) gehabt, die nach 23 Tagen ad exitum gekommen sei. Die Todesursache wurde in der zu frühen Geburt gesehen.

Verlauf: Das Neugeborene wird nach völlig normaler, termingerechter Entbindung sofort in das B.R.K. Säuglings- und Kinderkrankenhaus Würzburg eingeliefert. Die Einweisung geschieht wegen Verdachtes auf Lues connata, da sofort bei der Entbindung Hämatome und bräunlich-blaße Hautverfärbung aufgefallen waren. Bei der Aufnahme war der neugeborene Knabe (Gewicht 281o g, Länge 47 cm) asphyktisch und befand sich in stark reduziertem Allgemeinzustand. Die Haut war grau-blaß und ikterisch. Am ganzen Körper fielen zahlreiche Petechien und multiple, teils erbsgroße, teils flächenhafte Hämatome auf. Milz und Leber waren tastbar vergrößert. Über der ganzen Lunge feinblasige,

knisternde RG's. Röntgenologisch war das Abdomen dicht verschattet, über der Lunge Emphysem.
Blutbild: 65 % Hb., Leukozyten 192ooo.
Diff.-Blutbild: Jugendliche 4 %, Stabkernige 2 %, Segmentkernige 4 %, Paraleukoblasten 86 %, Promyelocyten 2 %, Metamyelocyten 1 %, Erythroblasten 52 %.
Seroreaktionen auf Lues negativ. Dir. Coombstest negativ.

Klinische Diagnose: Leukämische Reaktion mit hämorrhagischer Diathese.

Trotz Behandlung mit Decortin, Gaben von Sauerstoff und Kreislaufmitteln verschlechterte sich der AZ zusehends. Es kam zu deutlicher Vermehrung der Haut- und Schleimhautblutungen. Auch eine Bluttransfusion brachte keine Änderung des AZ, so daß das Kind 2o Stunden nach Klinikaufnahme im Alter von einem Tag verstarb.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 545/59:

Äußere Besichtigung:
Ein Tag altes, 281o g schweres, 47 cm langes männliches Neugeborenes mit starker Gelbfärbung der Haut und Petechien am ganzen Körper. Keine Mißbildungen.

Innere Besichtigung:
Schädel: In der Galea zahlreiche bis linsengroße Blutungen. Kein Kernikterus. Ventrikel unauffällig.
Thorax: Im Bereich der rechten Zwerchfellkuppel starke Blutungen in die Muskulatur.

Abdomen: Massiver Hämaskos. Blutungsquelle nicht nachweisbar.

Leber: Stark vergrößert. Gewicht 2o4 g.

Milz: Ebenfalls stark vergrößert. Gewicht 5o g. Schnittfläche schwarzrot. Keine Pulpa abstreifbar.

Nieren: Farbe grau-gelb.

Nebennieren: Gewicht 9,5 g. Die linke Nebenniere zeigt eine Blutung in das Parenchym.

Magen: Die Schleimhaut zeigt petechiale Blutungen.

Histologische Befunde:

Leber: Es findet sich eine starke Dissoziation der Läppchenstruktur, die durch große Haufen verschiedener Zellformen bedingt ist, die sich im Bereich der Sinusoide entwickelt haben. Es sind hauptsächlich kleine rundkernige Zellen ohne deutliches Zytoplasma, darunter auch Kernfragmente beigemengt. Es werden Myeloblasten, Myelocyten sowie kernhaltige Erythrocyten und Erythroblasten gefunden. Die Leberepithelien bilden zwischen diesen Infiltraten nur kurze Balkenstücke. Sie zeigen reichlich feintropfiges Gallepigment und Sideringeinlagerungen. Die Kupffer'schen Sternzellen erscheinen angeschwollen. In den Silberpräparaten ist eine erhebliche Wucherung von Gitterfasern zu sehen.

Milz: In der Übersichtsvergrößerung sind keine Follikel erkennbar. Die rote Pulpa zeigt eine

massive Hyperplasie. Vermehrte Retikulumzellen. Die Endothelien der Sinus sind geschwollen. Es finden sich mehr kernhaltige Erythrocyten als normale. Auftreten vereinzelter Megakaryocyten. Bei der Oxydasereaktion sind nur wenige Zellen positiv. Keine Hämosiderose.

Nieren: In den Hauptstückepithelien sind feine bräunliche Galletröpfchen, in den Schaltstücken Gallezylinder zu sehen. Im lockeren Bindegewebe der Kelchnischen rundzellige Infiltrate, die den gleichen Aufbau zeigen wie die leukämischen Infiltrate in der Leber.

Nebennieren: Gruppenförmige Infiltrate von Blutbildungszellen in der breiten Innenzone, zentrale Hyperämie. Untergang der Rindenzellen.

Gehirn: Deutliche Hyperämie in den Leptomeningen. Sehr zahlreiche kernhaltige Zellen in den Kapillaren.

Knochenmark: Man sieht ein bunt zusammengesetztes, zellreiches Mark, wobei vor allem auch viele große blasse Retikulumzellen auffallen. Zahlreiche Erythroblasten, Myelocyten und Myeloblasten. Vereinzelte Knochenmarkriesenzellen.

Schilddrüse: Kolloidfreie Follikel mit starker Epitheldesquamation. In den weiten Gefäßen massenhaft kernhaltige Elemente.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Ein Tag alter männlicher Säugling (Gewicht 2810 g, Länge 47 cm) mit akuter leukämischer Reaktion. Starke Lebervergrößerung (Gewicht 204 g) mit zahlreichen

Blutbildungsherden, Ikterus, Siderinablagerung und Vermehrung der Gitterfasern. Starke Vergrößerung der Milz (Gewicht 5o g), Hyperplasie der roten Pulpa mit unreifen Vorstufen, Vermehrung der Retikulumzellen und Atrophie der weißen Pulpa. Infiltrate in den lokkeren Bindegeweben der Kelchnischen der Nieren. Gruppenförmige Infiltrate in der Innenzone der Nebennieren. Ikterus der Haut und der inneren Organe. Vorstufenreiches Knochenmark: Viele große blaße Retikulumzellen, zahlreiche Erythroblasten sowie Myelocyten und Myeloblasten. Vereinzelte Knochenmarkriesenzellen. Hämorrhagische Diathese: Massiver Hämaskos, Blutungen retroperitoneal, in die Haut, in die linke Nebenniere, in den rechten Zwerchfellschenkel und vereinzelte petechiale Blutungen in der Magenschleimhaut. Teilweise Atelektase der Lungen, mäßiges Lungenödem, Zeichen von Fruchtwasseraspiration.

Todesursache: Herz- und Kreislaufversagen.

Epikrise

Es handelt sich hier um eine sogenannte angeborene Leukose. Dementsprechend findet sich eine ausgeprägte Hepato-Splenomegalie mit umfangreichen Blutbildungsherden in der Leber und einer Hyperplasie der roten Pulpa unter Zurücktreten der weißen Pulpa der Milz. Das Knochenmark enthält viele unreife Vorstufen. Eine intrauterin eingetretene Hämolyse hat zu einem deutlichen Ikterus geführt und wenigstens zum Teil

die Anämie bewirkt. Diese ist andernteils noch Folge einer hämorrhagischen Diathese mit massivem Hämaskos. Die hämorrhagische Diathese dürfte einerseits Folge eines Kapillarschadens sein, aber andererseits auch auf einer Gerinnungsstörung beruhen.

Mit "angeborener Leukose" wird ein leukämischer Prozeß bezeichnet, der bereits bei der Geburt besteht oder kurze Zeit später festgestellt wird (AMBS 1961). MILLER (1954) gibt 13 sicher angeborene und 9 wahrscheinlich angeborene Fälle an. In der Literatur sind 29 Fälle als gesichert beschrieben. Diese blieben nach einer kritischen Überprüfung der einschlägigen Literaturerfahrungen von etwa 12o unter dieser Diagnose veröffentlichten Fällen übrig (WERNER 1966). Diese angeborenen Formen nehmen unter den Leukosen weder pathologisch-anatomisch noch klinisch eine Sonderstellung ein. Schwierigkeiten bei der Diagnose können entstehen bei der Abgrenzung gegenüber leukämoiden Reaktionen.

KAUFMANN u. HESS (1959) schließen die Möglichkeit des Vorkommens echter kongenitaler Leukämien nicht aus, stellen aber die Forderung, daß mit Sicherheit eine feto-maternelle Unverträglichkeit ausgeschlossen wird, keine auf "anaphylaktische" Reaktion des Knochenmarks deutenden Befunde vorliegen und die klassischen Kriterien einer Leukämie erfüllt sind.

Anhand eines von ihm veröffentlichten Falles wird die Problematik der kongenitalen Leukose demonstriert. Es handelt sich dabei um eine Frühgeburt mit

Mongolismus. Die Autopsie ergab eine massive Infiltration fast aller Organe mit monocytären Zellelementen neben extramedullärer Erythro- und Myelopoese. Vom klinischen wie auch vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus war zunächst der Gedanke an eine kongenitale Leukämie naheliegend. Bei der hämatologischen Abklärung fanden sich jedoch Zeichen einer schweren Erythroblastose. Diese konnten durch mikroskopische Untersuchung gesichert werden. Eine Rh-Inkompatibilität war ausgeschlossen worden. Die Mutter wies jedoch Immun-Anti-A-Antikörper im Blut auf (Mutter Blutgruppe O, Kind Blutgruppe A). Nach Ansicht des Verfassers handelt es sich bei diesem, zunächst als kongenitale Leukämie imponierenden Fall, um ein reaktives Geschehen bei einer Blutgruppenunverträglichkeit.

In unserem Fall bestand eine Leukozytose von 192 ooo. Das Diff.-Blutbild ergab: Jugendliche 4 %, Stabkernige 2 %, Segmentkernige 4 %, Paraleukoblasten 86 %, Promyelocyten 2 %, Metamyelocyten 1 % und Erythroblasten 52 %.

Vergleicht man die beiden Fälle miteinander, so kann man feststellen, daß das morphologische Substrat miteinander übereinstimmt. In beiden Fällen wurde eine Hepato-Splenomegalie gefunden. In unserem Fall war das Neugeborene auch ikterisch. In beiden Fällen bestand eine Leukozytose. Weiterhin fanden sich in beiden Fällen Blutbildungsherde als Ausdruck einer Erythroblastose. Während bei dem Fall von KAUFMANN u. HESS die Ursache der "anaphylaktischen" Reak-

tion in einer Inkompatibilität im ABO-System gefunden wurde, ist es in unserem Fall nicht gelungen, auf Grund der uns bekannten serologischen Verhältnisse einen Anhalt für eine derartige Reaktion zu finden. Der direkte Coombstest war negativ, womit eine Rh-Inkompatibilität ausscheiden dürfte. Eine Unverträglichkeit im ABO-System war bei der Blutgruppe O des Säuglings nicht zu erwarten.

Bei unserem Fall handelt es sich also um eine sogenannte angeborene Leukose, von der nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob sie auf eine Inkompatibilität zurückzuführen ist.

FALL 4

(G., 45 Minuten alt)

Familienanamnese: Die Mutter hatte 1956 eine Spontangeburt, Kind lebt und ist gesund. 1957 und 1959 jeweils Totgeburten. 1958 Abort mens 3-4. Am 19.8.196o Agglutination Listeria monozyt. 1 : 32o (Toxoplasmose und Bruc. Bang negativ).

Verlauf: Am 2.12.196o wurde der 25oo g schwere und 41 cm lange Knabe in der Universitätsfrauenklinik Würzburg mit Herzschlag geboren, er atmete jedoch nicht. Eine Spontanatmung war - trotz aller Versuche - nicht in Gang zu bringen. Etwa 45 Minuten post partum konnte mit Sicherheit kein Herzschlag mehr

gehört werden. Bei der Palpation fielen eine große Leber und Milz auf, ferner fehlten die Fontanellen.

Klinische Diagnose: Hydrops, Verdacht auf Erythroblastose, Lues?, Listeriose?

Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 767/60:

Äußere Besichtigung:
Es handelt sich um die Leiche eines 45 Minuten alt gewordenen neugeborenen Knaben. Leichenstarre deutlich nachweisbar. An den abhängigen Körperpartien finden sich nicht wegdrückbare, blaue Leichenflecke. Die Lippen sind cyanotisch. Am Körper sonst keine Cyanose. Ödeme der Augenlider bds. Die Skleren zeigen eine ikterische Verfärbung. Die Cornea ist leicht getrübt. Finger- und Zehennägel überragen die Kuppen nicht. Die Hoden sind noch nicht deszendiert. Die große Fontanelle ist bereits geschlossen, die kleine Fontanelle eben für die Kuppe des kleinen Fingers eingängig. Die platten Knochen des Schädels sind nicht gegeneinander verschieblich.

Innere Besichtigung:

Brustsitus: Nicht zurücksinkende Lungen von fester Konsistenz. Oberfläche grau-rot. Das Lungengewebe ist völlig atelektatisch. Oberfläche des Herzens spiegelnd. Das Foramen ovale ist anatomisch offen, ebenso ist der Ductus Botalli noch weit offen.

Bauchsitus: Es fällt eine deutlich vergrößerte Leber auf, deren unterer Rand 3 QF unterhalb vom

Rippenbogen steht. Die Milz ist in situ nicht sichtbar. Am Peritoneum einige petechiale subseröse Blutungen. Am Ende des Pankreasschwanzes findet sich eine kleine kugelige Nebenmilz. Beide Hoden liegen noch im Bauchraum. Der Bauchraum enthält etwa 3o ccm Ascites von gelblich-grüner Farbe.

Leber: Deutlich vergrößert mit einem Gewicht von 14o g. Oberfläche rotbraun und glatt. Auf der Schnittfläche kommt zu der rotbraunen Farbe ein Stich ins Grüne hinzu. In den Gallengängen sieht man stellenweise kleine punktförmige Schleimhautblutungen.

Milz: Auffallend vergrößert, Gewicht 25,5 g, von blauroter Farbe und relativ fester Beschaffenheit. Von der Schnittfläche läßt sich kein Pulpabrei abstreifen.

Nieren: Konsistenz fest. Auf der Schnittfläche sind keine pathologischen Veränderungen sichtbar.

Schädel: Die große Fontanelle ist geschlossen, die kleine für die Kleinfingerkuppe eingängig. Es besteht bereits eine knöcherne Verbindung zwischen den platten Schädelknochen.

Histologische Befunde:

Leber: Die Läppchenstruktur ist erhalten. Es finden sich große Mengen von Blutbildungsherden mit Erythroblasten und weiteren erythropoetischen Vorstufen. Blutfülle der Sinusoide. Erythrophagie der Kupffer'schen Sternzellen. Zahl-

reiche hydropische Vacuolen in den Leberepithelien. Hämosiderinspeicherung der Kupfferschen Sternzellen und der Leberepithelien. Gallethromben in den kleinen Gallengängen. Rundzellinfiltrate in den Periportalfeldern.

Milz: Das Maschenwerk ist meist dicht mit Erythrocyten und mit erythropoetischen Vorstufen angefüllt. Die weiße Pulpa ist weitgehend reduziert. Stellenweise Eisenablagerung an den Reticulumfasern, den Bälkchen und dem perivasalen Bindegewebe.

Lunge: Nahezu vollständige Atelektase des Lungengewebes. Nur geringe Entfaltung einiger Alveolen, in denen sich z.T. Ödemflüssigkeit befindet.

Nieren: Ausgeprägte Hämosiderinspeicherung in den Hauptstückepithelien.

Pankreas: Gewebe z.T. autolytisch verändert. Schaltstücke und Acini unauffällig.

Hoden: Dicht gepackte Tubuli contorti mit spermiogenetischen Zellen. Dazwischen interstitielle Zellen und einige Blutbildungsherde.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

25oo g schweres und 41 cm langes Neugeborenes mit deutlichen Zeichen der Unreife. Ikterus der Gesichtshaut und der Skleren. Hepato-Splenomegalie (Leber 14o g, Milz 25,5 g). Petechiale Blutungen: subserös, subepicardial und in den Schleimhäuten des Oesophagus. Fast vollständige Atelektase beider Lungen. Synostose der platten Schädelknochen mit völligem Verschluß der gro-

ßen und weitgehendem Verschluß der kleinen Fontanelle. Zahlreiche Blutbildungsherde in Leber und Milz. Erythrophagie der Kupffer'schen Sternzellen. Zahlreiche Gallethromben und Speicherungshämosiderose in der Leber. Ausscheidungshämosiderose der Nieren. Einige Blutbildungsherde in den Hoden. Reichlich erythropoetische Vorstufen in einem postmortal angefertigten Blutausstrich.

Grundleiden: Unreifegeburt. Atelektase beider Lungen. Schweres hämolytisches Syndrom.

Todesursache: Pulmonale Insuffizienz. Anämie.

Epikrise

Entsprechend der klinischen Vermutung fand sich bei der Obduktion des nur 45 Minuten alt gewordenen Neugeborenen das oben bereits beschriebene schwere hämolytische Syndrom. Obwohl auch die Geburtenanamnese der Mutter auf eine Blutgruppenunverträglichkeit hinweist, hatten die mehrfach in der Klinik durchgeführten serologischen Untersuchungen sowohl des mütterlichen als auch des väterlichen Blutes ein negatives Ergebnis. (Es war lediglich zu erfahren, daß die Mutter die Blutgruppe O Rh-pos. hat.) Die bei der Sektion festgestellte Synostose der platten Schädelknochen hatte zunächst das Bestehen einer Mikrocephalie auf Grund einer Toxoplasmoseinfektion nahegelegt. Aber weder der makroskopische noch der histologische Befund des Gehirnes konnten diesen Verdacht bestätigen. Auch

alle übrigen Versuche, das Krankheitsbild auf eine pränatale Infektion wie Listeriose, Lues oder Cytomegalie zurückzuführen, verliefen ergebnislos. Da eine Spontanatmung bei dem Kind überhaupt nicht in Gang gekommen war, fanden sich fast vollständig atelektatische Lungen. Dadurch kam es im Verein mit der hämolytisch bedingten Anämie zu einer schweren Hypoxie, an deren Folgen das Kind verstarb.

D I S K U S S I O N

In allen vier beschriebenen Fällen bot sich makroskopisch bei der Obduktion das gleiche Bild dar: Die Neugeborenen waren alle ikterisch und hatten sowohl eine vergrößerte Leber als auch Milz. (Lebergewichte zwischen 14o und 2o4 g, Gewichte der Milz 25,5 g bis 5o g.) Eine Relation zwischen Leber- und Milzgewicht scheint nicht zu bestehen.

Von der Obduktion her war somit keine Diagnose der - den Tod verursachenden - pränatalen Erkrankung möglich, da das Bild der Hepato-Splenomegalie mit Ikterus keinen Schluß auf die Pathogenese zuläßt.

Die beiden ersten beschriebenen Fälle betreffen zwei pränatale Infektionen, nämlich eine angeborene Toxoplasmose und eine angeborene generalisierte Cytomegalie. Während es sich beim dritten Fall um eine sogenannte Neugeborenenleukose handelt, konnte beim vierten Fall die Ursache des hämolytischen Geschehens nicht abgeklärt werden.

In drei von den vier Fällen hat es sich um Frühgeburten gehandelt, ein Kind war termingerecht geboren (Fall 3). Alle Kinder wurden lebend geboren, wobei das Geburtsgewicht zwischen 225o und 281o g lag. Jedoch starben drei Neugeborene innerhalb der ersten 48 Stunden, nur das Neugeborene mit angeborener Toxoplasmose lebte 3 Wochen.

Allen Fällen ist gemeinsam, daß ein Ikterus vorhanden war, der teils schon bei der Geburt bestand

oder nach Stunden, jedoch spätestens am zweiten Lebenstag auftrat (Fall 1). Neben der Hepato-Splenomegalie wiesen drei der vier Fälle bei der äußeren Besichtigung petechiale Hautblutungen auf.

Die Fragestellung geht nun dahin, was die mikroskopischen Befunde aller vier Fälle gemeinsam haben, wobei wir unser Augenmerk auf die Veränderungen, die die Leber darbietet, richten wollen.

Dabei soll an den Anfang der Betrachtung eine kurze Zusammenfassung der Veränderungen an der Neugeborenenleber gesetzt werden, wie sie sich bei nachgewiesenem Morbus haemolyticus neonatorum mikroskopisch darstellt:

Zunächst fallen die sehr großen und vermehrten Blutbildungsherde auf. Hierbei entsprechen sich die intralobuläre und periportale Blutbildung in großen Zügen (THOENES, 1956). Sowohl in den Kapillaren als auch in der Wandung der Zentralvenen finden sich verschieden große Gruppen kernhaltiger Zellen, die färberisch sowohl dem erythropoetischen als auch dem myelopoetischen System zuzurechnen sind (Erythroblasten, Myeloblasten und Myelocyten). Dazwischen findet man auch eosinophile Myelocyten und einige Leucocyten. Der einzelne Blutbildungsherd bei der Erythroblastose unterscheidet sich nach ESSBACH (1963) nicht von denen, die auch normalerweise beim Feten gefunden werden.

POTTER (1962) stellt in ihrer Monographie Merkmale der Leberblutbildung heraus, die es zulassen sollen, Blutbildungsherde des normalen Neugeborenen von

denen des an Erythroblastose erkrankten zu unterscheiden: Danach sollen beim normalen Neugeborenen die unreifen Blutzellen diffus in der Leber verteilt sein, vor allem im Leberparenchym und in den Sinus. Ferner soll man innerhalb eines Herdes verschiedene Entwicklungsstadien der Zellen antreffen, vor allem ältere Erythroblasten. Demgegenüber soll bei der erythroblastosegeschädigten Leber die Anordnung der Blutzellen herdförmig sein, die Herde sollen vorzugsweise in den Sinus liegen und die Zellen sollen zu einem Entwicklungsstadium gehören und hauptsächlich junge Erythroblasten sein.

THOENES (1958) kommt bei der Untersuchung der fetalen Erythroblastose und ihrer Grenzfälle zu dem Ergebnis, daß die Leberblutbildung zwar meist quantitativ vermehrt ist, daß sie jedoch auch normal sein kann. Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal sieht er in einer Veränderung des Qualitativen, d.h. bei der Differenzierung der einzelnen Zellen eines Herdes fand er, daß die jüngeren Zellen gegenüber den Reifzellen überwiegen, was er als "Linksverschiebung" bezeichnet. Bei den sogenannten "symptomatischen" Erythroblastosen, etwa bei der Toxoplasmose, fand er diese Verschiebung in der Zellrelation nicht.

Jedenfalls sind die vermehrten Blutbildungsherde in der Leber das konstanteste histologische Symptom beim Morbus haemolyticus neonatorum, abhängig von der Stärke des Krankheitsbildes (THOENES, 1958).

Die zweite und dritte Komponente der Leberveränderungen betreffen das Parenchym und den Gefäßbin-

degewebsapparat (ZOLLINGER, 1956). Die Läppchenstruktur erscheint dissoziiert, jedoch bleiben meist die Bälkchen erhalten. Es kann aber auch zur Dissoziation von Einzelzellen kommen, die dann die Verbindung mit den Bälkchen verlieren. Durch die Ausbildung der Blutbildungsherde entstehen durch Druck verformte Zellen. Meist erscheinen die Leberzellen getrübt. In den Zellen selbst findet man feintropfige Verfettung sowie Einlagerung von Hämosiderin und vor allem Gallepigment. Die Kupffer'schen Sternzellen sind geschwollen und enthalten ebenso Eisenpigment und Bilirubinkörnchen.

Das Gefäßbindegewebe reagiert mit einer Vermehrung und Verdickung der einzelnen Fibrillen, so daß bei der Silberfärbung ein dichtes Fibrillennetz hervortritt. Durch Kollagenisierung dieser Fibrillen entsteht eine diffuse Läppchenfibrose, wobei auch Zellen aus dem Verband herausgerissen und von kollagenen Fasern umsponnen werden können. Man spricht dann von einer panlobulären Läppchenzirrhose (ZOLLINGER, 1956). Dazwischen findet Regeneration von Lebergewebe statt mit Auftreten von sogenannten Gallengangswucherungen.

Fassen wir nun kurz die histologischen Leberbefunde unserer 4 Fälle zusammen:

Fall 1: (Angeborene Toxoplasmose)
Starke mesenchymale Proliferation mit Vergrößerung und Vermehrung der Kupffer'schen Sternzellen, wobei diese Hämosiderin und Gallepigment gespeichert haben. In den Epithelien findet sich gleichfalls Hämosidero-

se und Bilirubinspeicherung. Die Kapillaren sind vielfach von den Leberepithelien abgehoben. In den Sinusoiden wie auch in den periportalen Feldern finden sich Blutbildungsherde.

Fall 2: (Angeborene generalisierte Cytomegalie)
Durch intralobuläre Bindegewebswucherung gestörte Läppchenstruktur wie bei der Feuersteinleber. In den Kupffer'schen Sternzellen ist Eisenpigment nachweisbar. Die Leberepithelien enthalten teilweise Galletröpfchen, einzelne sind kernlos und nekrotisch. Es finden sich reichlich Blutbildungsherde. Man sieht ferner reichlich sogenannte Gallengangswucherungen als Zeichen örtlicher Regeneration.

Fall 3: (Sogenannte Neugeborenenleukose)
Das histologische Bild wird beherrscht von ausgedehnten Blutbildungsherden im Bereich der Sinusoide. Die Herde bestehen aus erythro- und myelopoetischen Elementen. Die Läppchenstruktur ist stark dissoziiert, so daß zwischen den Infiltraten nur noch kurze Balkenstücke zu sehen sind. In den Leberzellen Gallepigment- und Hämosiderinablagerung. Die Kupffer'schen Sternzellen sind angeschwollen. Im Silberpräparat erhebliche Wucherung der Gitterfasern.

Fall 4: (Schweres hämolytisches Syndrom)
Bei erhaltener Läppchenstruktur hydropische Vacuolen in den Leberepithelien. Viele Blutbildungsherde mit erythropoetischen Vorstufen in den Sinusoiden. Rundzellinfiltrate der periportalen Felder. Hämosiderin-

speicherung der Leberzellen. Erythrophagie der Kupffer'schen Sternzellen mit Hämosiderose. Gallethromben in den kleinen Gallengängen.

Wenn wir bei diesen vier histologischen Leberbefunden untersuchen, was sie unter sich gemeinsam haben und mit dem zuvor beschriebenen Bild beim Morbus haemolyticus neonatorum vergleichen, so ergibt sich als erste Gemeinsamkeit das Vorhandensein von Blutbildungsherden, die in wechselnder Zahl und Ausdehnung in den Sinusoiden und Periportalfeldern liegen. In allen Fällen finden wir weiterhin in den Leberzellen Speicherung von Gallepigment oder Hämosiderin, teilweise Hämosiderose und Bilirubinspeicherung gleichzeitig. An allen Präparaten gemeinsamen Veränderungen des Gefäßbindegewebes sehen wir Vergrößerungen der Kupffer'schen Sternzellen, teilweise mit Einlagerung von Gallepigment und Hämosiderin. Auffallend ist die Proliferation des Mesenchyms und die Dissoziation der Läppchenstruktur, also Befunde, die von der Fibrose mit Untergang von Leberzellen bis hin zum zirrhotischen Umbau in unserem Cytomegaliefall reichen.

Wenn das histologische Bild so viele Gemeinsamkeiten aufweist, dann muß also die Leber auf ätiologisch so verschiedene Erkrankungen wie Toxoplasmose, Cytomegalie und angeborene Leukose immer in derselben Weise reagiert haben. Eine Spezifität der Reaktion scheint nicht zu bestehen. Es ist also auf Grund der oben beschriebenen mikroskopischen Befunde durch die uniforme Reaktionsweise der Neugeborenenleber nicht

möglich, die Ätiologie abzugrenzen.

Nach der schon früher von ZOLLINGER (1945, 1956) aufgestellten Arbeitshypothese der Äquivalenz von lympho-plasmocytärer Entzündung des Erwachsenen einerseits und heterotopen Blutbildungsherden beim Feten andererseits, faßt er die Blutbildungsherde in der Neugeborenenleber als fetale Reaktionsform dieses Organs auf Noxen verschiedenster Art auf, sie sind also im Sinne einer Abwehrreaktion des fetalen Organismus zu deuten. Diese Reaktionsform der Neugeborenenleber lag in unseren dargestellten Fällen vor und ist besonders bei der Toxoplasmose und Cytomegalie evident. SEELIGER (1968) sieht in der Entwicklung der Blutbildungsherde beim Morbus haemolyticus neonatorum und auch bei anderen Erkrankungen eine besondere Reaktionsform bei diesen Erkrankungen, die jedoch nicht grundsätzlich zum Prinzip der fetalen Form der Entzündung gehört.

Von der Pathologie her war die Ätiologie nur abzuklären durch den Nachweis sogenannter Terminalkolonien im Bereich der Hirnherde im Fall 1. Im Fall 2 bedurfte es der mikroskopischen Darstellung der typischen Cytomegaliezellen, die in unserem Fall in den kleinen Gallengängen, im Pankreas, in der Hypophyse und Schilddrüse gefunden wurden. In unserem Fall 3 konnte die Diagnose der sogenannten angeborenen Leukose nur durch hämatologische Abklärung gestellt werden, während es bei Fall 4 trotz mehrfach durchgeführter serologischer Untersuchungen der Eltern des Neugeborenen und histologischer Untersuchungen nicht möglich war, die Ätiologie des schweren hämolytischen Syndroms abzuklären.

ZUSAMMENFASSUNG

Beschreibung von 4 Fällen mit Hepato-Splenomegalie und Ikterus unterschiedlicher Ätiologie in der Neugeborenenperiode:

1) Angeborene Toxoplasmose im Stadium der Generalisation.
2) Angeborene generalisierte Cytomegalie.
3) Ein Fall von sogenannter Neugeborenenleukose.
4) Ein Fall eines schweren hämolytischen Syndroms unbekannter Ätiologie.

Die Gemeinsamkeiten der morphischen Reaktionsweise werden am Verhalten der Leber besprochen. Die ätiologische Abklärung ist morphologisch nur im Fall der Toxoplasmose und der Cytomegalie möglich. Die klinischen und serologischen Befunde müssen bei der Abklärung eines hämolytischen Syndroms mit Hepato-Splenomegalie mit herangezogen werden.

B I L D M A T E R I A L

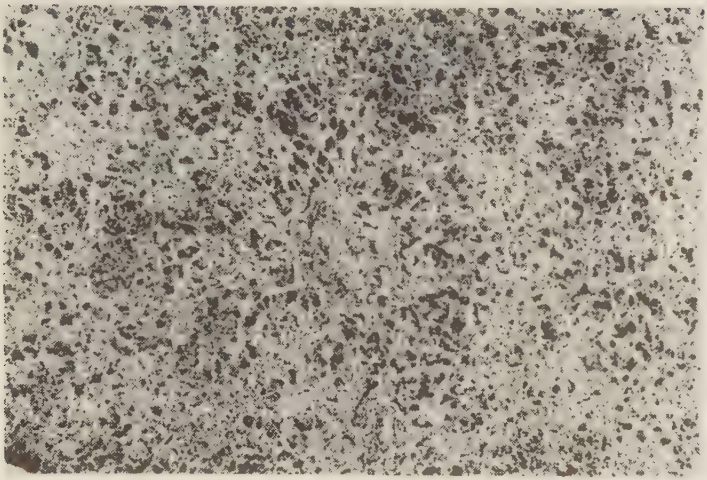

Abb.1. Fall II, 2 Tage alte weibliche Frühgeburt. Diffuse netzförmige Leberfibrose mit reichlich Blutbildungsherden bei Cytomegalie. H.-E., Übersicht 6o-fach.

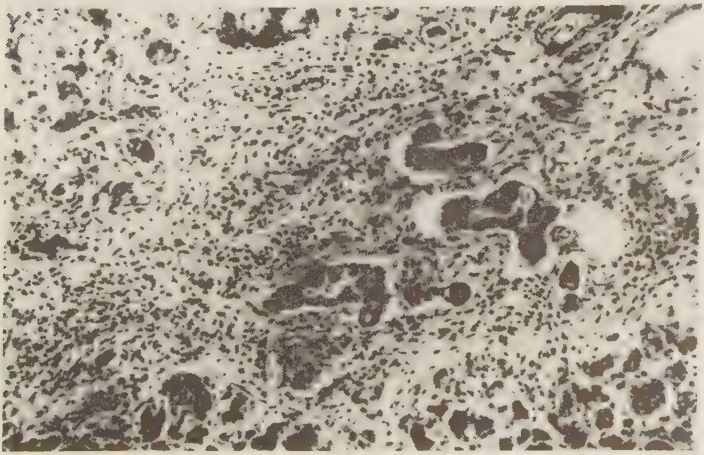

Abb.2. Fall II. Leber bei Cytomegalie mit typischen "Eulenaugenzellen" der Gallengänge. H.-E. 15o-fach.

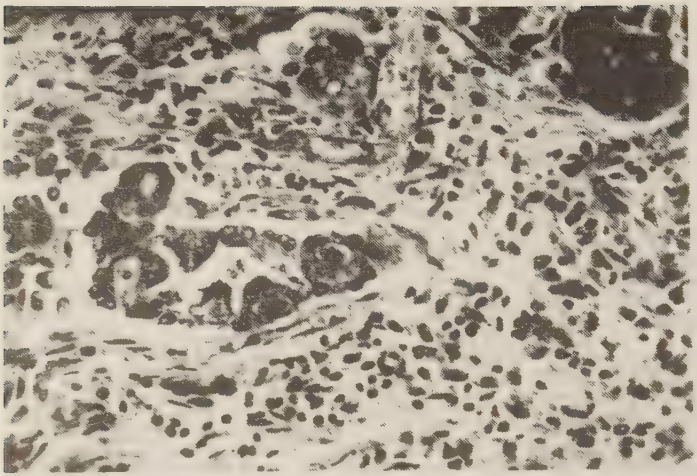

Abb.3. Fall II. Stärkere Vergrößerung der Abb.2. Typische "Eulenaugenzellen" kleiner Gallengänge. H.-E. 375-fach.

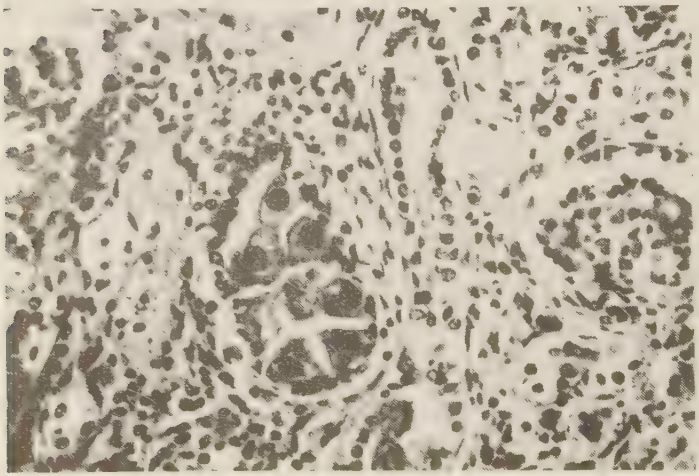

Abb.4. Fall II. Cytomegalie der Tubulusepithelien der Niere. H.-E. 375-fach.

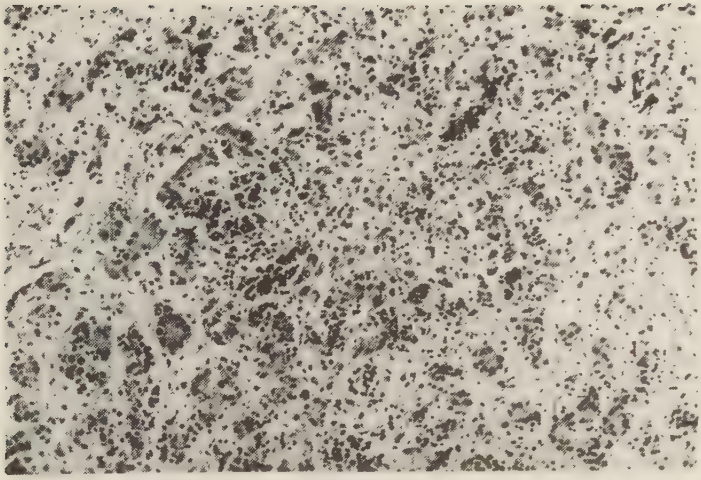

Abb.5. Fall III. Ausgedehnte Blutbildungsherde der Leber bei sog. angeborener Leukose. H.-E. 150-fach.

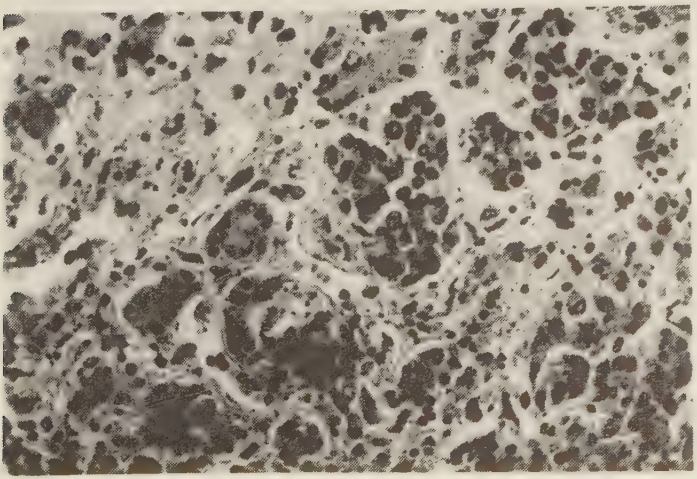

Abb.6. Fall III. Blutbildungsherde der Leber bei sogenannter angeborener Leukose. H.-E. 375-fach.

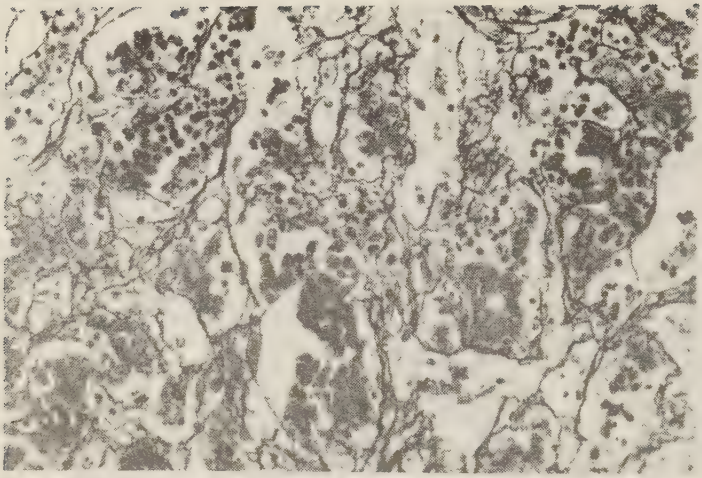

Abb.7. Fall III. Gitterfaserbild bei sogenannter angeborener Leukose: Mächtig ausgeweitete Sinusoide mit reichlich Blutbildungsherden. Vermehrung der Gitterfasern. Gomori 375-fach.

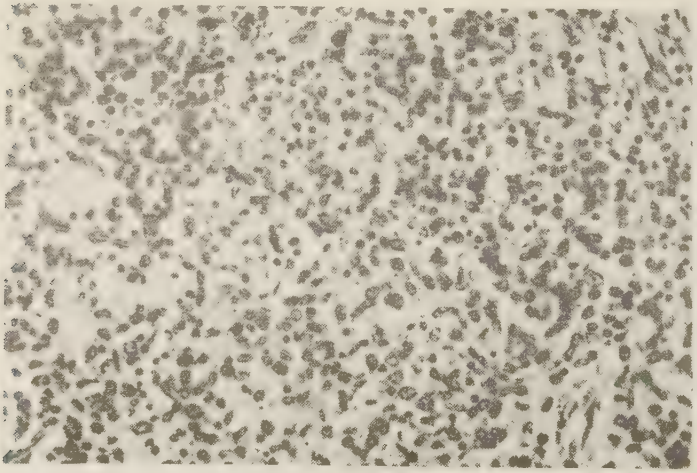

Abb.8. Fall III. Milz bei angeborener Leukose. H.-E. 375-fach.

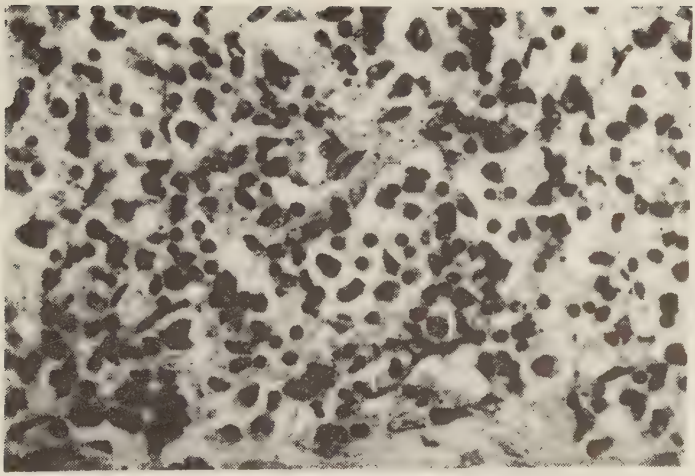

Abb.9. Fall III. Stärkere Vergrößerung der Abb.8. Milz bei sogenannter angeborener Leukose. H.-E. 6oo-fach.

Abb.1o. Fall III. Hirnkapillare bei sogenannter angeborener Leukose mit Vorstufen der weißen Blutbildungsreihe. H.-E. 375-fach.

LITERATURVERZEICHNIS

AMBS, E.: Die Leukämien. Versuch einer zusammenfassenden Darstellung aus der Sicht der Klinik akuter Leukämien des Kindes. Münch.med. Wschr. 4, 192-196; 5, 259-262; 6, 296-3oo; 7, 348-352, 8, 395-399 (1961).

BETKE, K.: Die Anämien des Neugeborenen. Dtsch.med. Wschr. 2, 66-71 (1961).

ESSBACH, H.: Paidopathologie. Edition Leipzig 1963.

KAUFMANN, H.J. u. HESS, R.: Kasuistischer Beitrag zur Problematik der kongenitalen Leukämie. Schweiz.med.Wschr. 1o53 (1959).

KUBLI, F. u. SPIELMANN, W.: Morbus haemolyticus - Antenatale Aspekte. In: Gynäkologie und Geburtshilfe, II 1o51, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

MILLER, F.: Angeborene Leukämie. Virchows Arch.path. Anat. 326, 73-88 (1954).

MINDER, W.H.: Die Ätiologie der Cytomegalia infantum. Schweiz.med.Wschr. 83, 118o (1953).

PAUL, J.: Frühgeburt und Toxoplasmose. Urban & Schwarzenberg, München und Berlin 1962.

POTTER, E.L.: Pathology of the fetus and the infant, 2nd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers 1962.

RATH, F.: Angeborene Cytomegalie; ein Kind im Stadium des inaktiven Schadens mit Mikrocephalie ohne intracerebrale Verkalkungen geboren. Mschr.Kinderheilk. 113, 565 (1965).

SEELIGER, H.: Reaktionsformen der Leber im Neugeborenen- und Säuglingsalter (Beobachtungen bei frühkindlichen Lebercirrhosen). Virchows Arch.Abt. A Path. Anat. 344, 295-3o6 (1968)

SEIFERT, G. u. OEHME, J.: Pathologie und Klinik der Cytomegalie. Georg Thieme, Leipzig 1957.

SMITH, M.G.: Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus disease. Proc.Soc.exp.Biol. a.Med. 92, 424 (1956).

THALHAMMER, O.: Pränatale Erkrankungen des Menschen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

" u. ZWEYMÜLLER, E.: Angeborene Zytomegalie; nach embryonaler Infektion im Stadium des inaktiven Schadens geboren. Wiener klin.Wschr. 73, 762-764 (1961).

THOENES, W.: Über den Status der Erythropoese in der normalen Neugeborenenleber. Virchows Arch. path.Anat. 328, 22o-238 (1956)

" Fetale Erythroblastose und ihre Grenzfälle. Virchows Arch.path.Anat. 331, 371-381 (1958).

WELLER, T.H., MACAULEY, J.C., CRAIG, J.M. u. WIRTH, P: Isolation of intranucl.inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. Proc.Soc. exp.Biol.a.Med. 94, 4 (1957).

WERNER, W.: Die angeborene Leukose des Menschen. Frankfurter Z.f.Path. 75, 228-236 (1966).

ZOLLINGER, H.U.: Foetale Entzündung und heterotope Blutbildung. Schweiz.Z.Path. 8, 311 (1945).

" Die pathologische Anatomie der Erythroblastose. Verhandl.der Dtsch.Ges.für Pathologie, 4o.Tagg. 22-4o (1956).

Ich danke Herrn Professor Dr. med. G. DHOM ergebenst für die freundliche Überlassung des Themas und für die mir gewährte große Hilfe und Unterstützung.

LEBENSLAUF

Am 1o. März 1923 wurde ich in Eschbach (Krs.St.Peter) geboren. Ich besuchte die Volksschule in Freiburg und Frankfurt/Main, danach die Oberrealschule in Oberkirch und Offenburg, wo ich 194o die Reifeprüfung ablegte.
Danach wurde ich Soldat, machte den Ostfeldzug mit und kehrte 1946 aus Gefangenschaft zurück. Bis zur Aufnahme des Studiums arbeitete ich in einem Betrieb.

Das Studium der Medizin an der Universität Würzburg schloß ich mit dem Staatsexamen am 18.4.1957 ab. Meine Pflichtassistentenzeit verbrachte ich in Wadgassen/Saar und Lindau. Danach war ich Assistent an den Kreiskrankenhäusern in Überlingen und Cochem und seit 1961 an der Städtischen Frauenklinik Ulm, jetzige Universitätsfrauenklinik. Am 12.8.1966 erhielt ich die Anerkennung als Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und habe mich am 1.1o.1968 in Lindau in eigener Praxis niedergelassen.

Bönecke-Druck - Clausthal-Zellerfeld 29